



---

*Research article*

## **Dasar Genetik Kelainan Kromosom pada Kasus Keguguran Berulang**

AHRIYA DWI AFRIANA<sup>1</sup>, HARYA NAROTTAMA<sup>2</sup>, EVA DIAH SETIJOWATI<sup>3</sup>,  
HERNI SUPRAPTI<sup>4</sup>, RETNO DWI WULANDARI<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

<sup>2</sup>Bagian Penyakit Kandungan Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma  
Surabaya

<sup>3,5</sup>Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya  
Laboratorium Genetika Medik Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma  
Surabaya

<sup>4</sup>Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Alamat e-mail penulis korespondensi: retno.wulandari@uwks.ac.id

### **Abstract**

Recurrent pregnancy loss (RPL) is defined as the loss of two or more pregnancies before the 24th week of pregnancy. Various factors contribute to RPL, including genetic abnormalities. This study aimed to identify the genetic basis of RPL. This was an observational descriptive study. Data were collected retrospectively from the medical records of patients with RPL at the Medical Genetics Laboratory, Faculty of Medicine, Wijaya Kusuma Surabaya University, from 2014 to 2023. The study population consisted of patients with a history of two or more recurrent miscarriages, with the exception of patients with TORCH infection. The results showed that among the 41 patients who met the inclusion and exclusion criteria, 17 men (89.4%) and 20 women (90.9%) had normal karyotypes, while 2 men (10.5%) and 2 women (9.1%) had abnormal karyotypes. The chromosomal abnormalities identified were a reciprocal translocation involving chromosomes 6 and 13, and a heteromorphism of chromosome 9. These findings highlight the importance of identifying the genetic basis of RPL to provide appropriate genetic counseling.

Keywords: recurrent pregnancy loss, chromosomal abnormalities, genetic basis, translocations, heteromorphisms

### **Abstrak**

Keguguran berulang (RPL) didefinisikan sebagai kehilangan dua atau lebih kehamilan sebelum minggu ke-24 kehamilan. Berbagai faktor berkontribusi pada RPL, termasuk kelainan genetik seperti gangguan kromosom. Penelitian ini

bertujuan mengidentifikasi dasar genetik RPL. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional. Data dikumpulkan secara retrospektif dari catatan medis pasien dengan RPL di Laboratorium Genetika Medik, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, dari tahun 2014 sampai 2023. Populasi penelitian terdiri dari pasien dengan riwayat dua atau lebih keguguran berulang, dengan pengecualian pasien dengan infeksi TORCH. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 41 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, terdapat 17 laki-laki (89,4%) dan 20 perempuan (90,9%) yang memiliki kariotipe normal, sedangkan 2 laki-laki (10,5%) dan 2 perempuan (9,1%) menunjukkan kariotipe abnormal. Kelainan kromosom yang diidentifikasi adalah translokasi resiprokal pada kromosom 6 dan 13, dan heteromorfisme pada kromosom 9. Hasil penelitian menunjukkan pentingnya mengetahui dasar genetik RPL sebagai dasar dalam memberikan konseling genetik yang tepat.

Kata kunci: keguguran berulang, kelainan kromosom, dasar genetik, translokasi, heteromorfisme

## PENDAHULUAN

Keguguran didefinisikan sebagai kehilangan kehamilan sejak saat pembuahan hingga usia kehamilan 24 minggu (Regan et al., 2023). Disebut keguguran berulang atau recurrent pregnancy loss (RPL) apabila kehilangan dua atau lebih kehamilan (Atik et al., 2018). Prevalensi RPL bervariasi bergantung pada populasi yang diteliti. Berdasarkan beberapa penelitian, keguguran berulang memengaruhi sekitar 1–2% dari perempuan (Sinha et al., 2025). Namun beberapa penelitian lain menunjukkan bahwa prevalensi keguguran berulang mencapai 0,4% hingga 1% (Roepke et al., 2017; Singh et al., 2018). Studi di Nigeria menunjukkan prevalensi keguguran berulang sebesar 15,34% berdasarkan kriteria The American Society for Reproductive Medicine (ASRM) dan The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) dan 5,29% berdasarkan kriteria World Health Organization/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (WHO/RCOG) (Eleje et al., 2023).

Faktor penyebab keguguran berulang (RPL) termasuk usia, sindrom antifosfolipid, anomali rahim, gangguan hormonal atau metabolisme, infeksi, gangguan autoimun, dan faktor genetik, termasuk kelainan gen dan kromosom (Kocaaga et al., 2022). Kelainan gen seperti mutasi pada gen MTHFR dapat meningkatkan risiko RPL dengan memengaruhi metabolisme asam folat (Veerabathiran et al., 2023). Kelainan kromosom dari salah satu orang tua juga dapat menyebabkan RPL, dengan prevalensi sekitar 3,7% pada orang tua pasien

RPL (Morita et al., 2019). Berdasarkan latar belakang ini, penelitian dilakukan untuk mengidentifikasi gambaran kelainan kromosom pada pasien dengan riwayat keguguran berulang di Laboratorium Genetika Medik Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya tahun 2014–2023, dengan harapan memberikan pemahaman lebih dalam tentang kelainan genetik yang mendasari keguguran berulang.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional. Data dikumpulkan secara retrospektif melalui observasi rekam medis atau data sekunder untuk mengidentifikasi kelainan kromosom pada kasus keguguran berulang di Laboratorium Genetika Medik Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya pada periode 2014–2023. Populasi penelitian mencakup seluruh rekam medis perempuan dengan riwayat keguguran berulang beserta pasangan suami apabila data tersedia di Laboratorium Genetika Medik Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Kriteria inklusi meliputi pasangan suami istri di mana istri mengalami minimal dua kali keguguran atau pasien perempuan yang mengalami minimal dua kali keguguran, apabila data pasangan tidak tersedia. Kriteria eksklusi: adanya riwayat infeksi TORCH. Sampel merupakan seluruh rekam medis pada periode tahun 2014–2023 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kultur sel dilakukan dengan pengambilan 3 ml darah perifer yang dimasukkan ke dalam tabung venoject. Sebanyak 0,4 ml darah kemudian dimasukkan ke dalam tabung nunc yang telah berisi media kultur dan diinkubasi dalam inkubator CO<sub>2</sub> pada suhu 37 °C selama 72 jam. Panen dilakukan dengan penambahan colcemid untuk menghentikan mitosis pada metafase, dan larutan KCl untuk membengkakkan sel. Larutan fiksatif ditambahkan dan dilakukan sentrifugasi berulang hingga didapatkan larutan jernih dengan endapan putih di bawah. Endapan diteteskan pada slide dan dikeringkan di oven. Pengecatan dengan pewarna Giemsa dan kromosom diobservasi di bawah mikroskop dengan pembesaran 1500 kali. Jumlah kromosom metafase yang dianalisis sebanyak 30–50 untuk tiap sampel dengan acuan ISCN untuk kelainan yang ditemukan.

Penelitian ini telah mendapatkan izin dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya dengan nomor 80/SLE/FK/UWKS/2024.

## HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian didapatkan dari data sekunder (rekam medis) yang berisi gambaran klinis dan hasil pemeriksaan sitogenetika dari pasien RPL dari tahun 2014–2023. Didapatkan 41 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, terdiri dari 19 laki-laki dan 22 perempuan yang berasal dari 19 pasangan suami istri dan 3 sampel di mana hanya istri yang diperiksa.

Usia pasien laki-laki berkisar antara 28 sampai 45 tahun, sedangkan pasien perempuan berkisar antara 25 sampai 39 tahun. Rata-rata usia pasien laki-laki 32,8 tahun, sedangkan perempuan 31,5 tahun.

Dari analisis sitogenetika didapatkan 17 (89,4%) pasien laki-laki dan 20 (90,9%) pasien perempuan memiliki kariotipe normal. Ditemukan dua (10,5%) pasien laki-laki dan dua (9,1%) pasien perempuan memiliki kariotipe abnormal. Pada penelitian ini terdapat 3 kasus RPL di mana hasil pemeriksaan sitogenetika hanya dilakukan pada pihak perempuan.

**Tabel 1.** Distribusi pasien perempuan berdasarkan jumlah keguguran

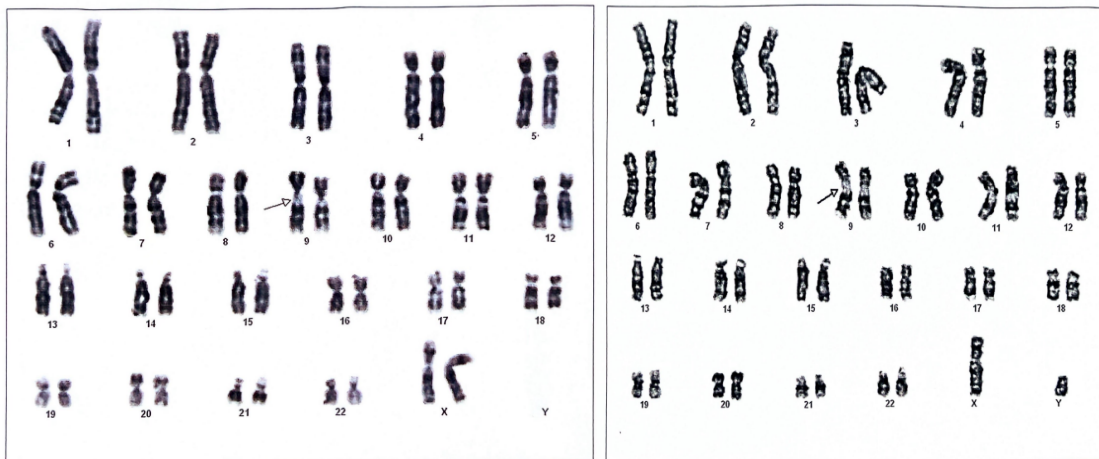
Jumlah Keguguran	Jumlah (n)
2	12
3	7
4	1
5	2
<b>Total</b>	<b>22</b>

**Tabel 2.** Hasil analisis sitogenetika pasien RPL

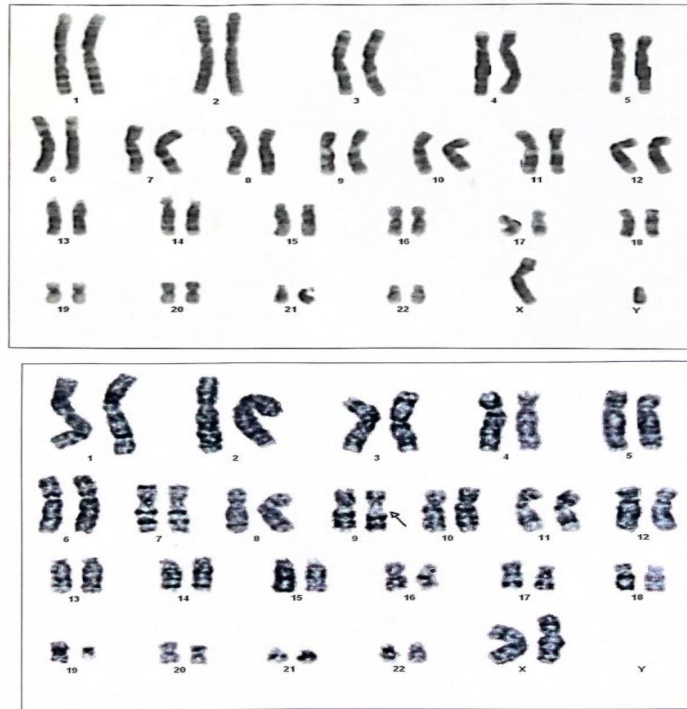
Analisis Sitogenetika	Kariotipe	Jumlah Kasus			
		Laki-laki		Perempuan	
		$\Sigma$	%	$\Sigma$	%
	46,XY	17	89,4	0	0

Analisis Sitogenetika	Kariotipe	Jumlah Kasus			
		Laki-laki		Perempuan	
		$\Sigma$	%	$\Sigma$	%
Kariotipe Normal	46,XX	0	0	20	90,9
	46,XY,9q12h+	1	5,2	0	0
Kariotipe Abnormal	46,XX,9q12h+	0	0	2	9,1
	46,XY,t(6;13)(q27;q32)	1	5,2	0	0
	Total	19	100	22	100

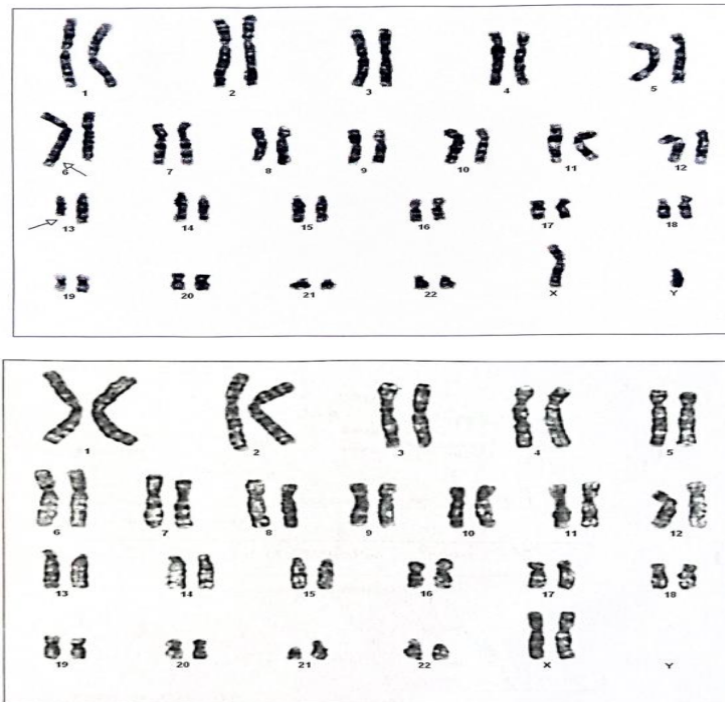
Pada penelitian ini didapatkan dua kelainan kromosom, yaitu translokasi dan heteromorfisme yang dapat dilihat pada hasil kariotipe di bawah ini. Gambar 1–3 di bawah ini menunjukkan gambaran kariotipe pasien RPL.



**Gambar 1.** Analisis sitogenetika pasangan suami istri, Tn. H (atas) usia 27 tahun dengan hasil kariotipe 46,XY,9q12h+ dan Ny. S (bawah) usia 27 tahun, hasil kariotipe 46,XX,9q12h+



**Gambar 2.** Analisis sitogenetika pasangan suami istri, Tn. D, 39 tahun dengan hasil kariotipe 46,XY dan Ny. Y (27 tahun), hasil kariotipe 46,XX,9q12h+



**Gambar 3.** Analisis sitogenetika pasangan suami istri, Tn. A (28 tahun) dengan kariotipe 46,XY,t(6;13)(q27;q32), dan Ny. L (25 tahun) dengan kariotipe 46,XX.

## PEMBAHASAN

Kelainan kromosom pada parental merupakan salah satu penyebab genetik utama pada patogenesis RPL. Penelitian menunjukkan sekitar 2,25–5% pasangan dengan RPL, salah satunya merupakan pembawa kelainan kromosom yang seimbang. Pasangan yang secara fenotip terlihat normal dengan kelainan kromosom seimbang berisiko menghasilkan gamet dengan kromosom yang tidak seimbang yang dihasilkan dari segregasi meiosis yang abnormal (Aynaci et al., 2025). Ghazaey et al. (2015) melaporkan sekitar 11,7% pasangan dengan RPL merupakan pembawa kelainan kromosom. Dalam penelitian Pal et al. (2018) sebanyak 4,94% (17/344) individu atau 9,88% (17/172) pasangan dengan RPL menunjukkan kelainan kromosom. Hasil penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa jumlah kelainan kromosom pada perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki.

Dalam penelitian Gaboon et al. (2015) terdapat 8 kasus, di mana 5 pasien perempuan (62,5%) dan 3 pasien laki-laki (37,5%) menunjukkan kelainan kromosom. Translokasi resiprokal ditemukan pada 7 dari 8 kasus (87,5%; 4 perempuan dan 3 laki-laki), yang melibatkan kromosom 6, 7, 8, 9, 11, 12, 17, 21, dan 22. Translokasi Robertsonian hanya ditemukan pada 1 dari 8 kasus (12,5%) pada seorang perempuan dengan t(13q;14q). Temuan Gaboon et al. (2015) menunjukkan bahwa translokasi resiprokal merupakan jenis kelainan struktur kromosom yang paling banyak ditemukan, diikuti oleh translokasi Robertsonian.

Pada umumnya, kelainan kromosom lebih banyak ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki. Kemungkinan hal ini disebabkan oleh kelainan kromosom yang tidak memengaruhi kesuburan pada perempuan, tetapi dapat menyebabkan oligospermia parah atau azoospermia dan infertilitas (Soltani et al., 2021).

Dalam penelitian Kocaaga et al. (2022) yang melibatkan 362 pasangan suami istri, sebanyak 14 (3,86%) pasangan menunjukkan kelainan kromosom. Dari jumlah tersebut, 8 kasus (57,14%) merupakan kelainan struktur dan 6 kasus (42,86%) merupakan kelainan jumlah kromosom. Dari kelainan struktur kromosom, translokasi seimbang ditemukan pada 5 kasus (62,5%) dan translokasi Robertsonian pada 3 kasus (37,5%).

Soltani et al. (2021) dalam penelitiannya melaporkan bahwa pada 608 pasangan dengan RPL, ditemukan 43 (25 perempuan dan 18 laki-laki) pasien memiliki kromosom abnormal. Sebanyak 40 kasus dengan kelainan struktur kromosom, di mana translokasi seimbang ditemukan pada 25 kasus, translokasi Robertsonian pada 4 kasus, inversi pada 10 kasus, dan kelainan jumlah kromosom pada 3 kasus. Varian polimorfik ditemukan pada 22 orang.

Pada penelitian Pal et al. (2018), dari 172 pasangan suami istri, didapatkan 17 pasangan dengan kelainan struktur dan kelainan jumlah kromosom. Dari 17 pasangan tersebut, 8 (47,05%) dengan translokasi seimbang; 2 (11,76%) dengan translokasi Robertsonian; 5 (29,41%) dengan inversi perisentris. Sisanya, dua perempuan dengan kelainan jumlah kromosom seks. Dari 17 pasangan tersebut, 13 (7,55%) merupakan perempuan, dan 4 (2,32%) laki-laki. Dengan demikian, pada perempuan terjadi peningkatan frekuensi kelainan kromosom dibandingkan dengan laki-laki. Translokasi seimbang bertanggung jawab atas 2–5% keguguran berulang. Orang tua pembawa dengan translokasi seimbang juga menghadapi masalah infertilitas dan melahirkan bayi dengan malformasi (Pal et al., 2018).

Pada penelitian ini, terdapat pasangan suami istri dengan heteromorfisme pada sampel dengan kariotipe 46,XY,9q12h+ dan 46,XX,9q12h+. Kedua kariotipe menunjukkan varian heteromorfisme pada lengan panjang kromosom 9 band 12. Istilah heteromorfisme adalah varian normal kromosom yang dapat diobservasi melalui teknik banding kromosom (Saran et al., 2017). Meskipun merupakan varian normal, tetapi terdapat hubungan antara heteromorfisme lengan panjang kromosom 1, 9, 16, dan Y dengan kasus RPL (Pal et al., 2018). Kegagalan reproduksi ini terjadi karena area heterokromatin mungkin mengandung gen-gen fungsional yang mengatur peran seluler dalam reproduksi, sehingga adanya heteromorfisme dianggap sebagai faktor yang berhubungan dengan kegagalan reproduksi (Pal et al., 2018; Angelova et al., 2021).

Soltani et al. (2021) dalam penelitiannya mengatakan pentingnya analisis sitogenetika pada pasangan dengan RPL, karena hasil sitogenetika dapat memberikan informasi penting untuk konseling genetik dan pencegahan kelainan genetik. Gamet dari pembawa kelainan struktur kromosom berisiko melahirkan bayi dengan kelainan. Strategi konseling yang memadai sebaiknya disampaikan, yang

memungkinkan pasangan suami istri untuk membuat keputusan reproduksi pada kehamilan selanjutnya.

Berdasarkan beberapa penelitian kasus RPL, jumlah perempuan pembawa kelainan kromosom lebih banyak daripada laki-laki. Hal ini disebabkan oleh adanya satu sel telur yang matang tiap bulan, sementara laki-laki pembawa kelainan menjejaskan jutaan sel sperma, dan adanya seleksi prezigotik terhadap gamet dengan kromosom tidak seimbang. Kemungkinan lain adalah laki-laki dengan kelainan struktur kromosom mengalami azoospermia atau oligospermia dan infertilitas (Soltani et al., 2021). Pada penelitian ini, jumlah pembawa kelainan kromosom pada perempuan dan laki-laki sama banyak.

Pada kasus RPL, uji genetik prakonsepsi dan prenatal juga diindikasikan. Saat ini, pemeriksaan sitogenetika berkembang ke pemeriksaan next-generation sequencing, whole-genome screening, dan whole-exome screening yang memiliki resolusi lebih baik dalam mengidentifikasi kelainan nukleotida tunggal melalui pemeriksaan dengan ketelitian tinggi. Pada pasangan pembawa kelainan genetik, yang memiliki risiko meningkat mengalami keguguran, dapat ditawarkan opsi melakukan pemeriksaan *Preimplantation Genetic Testing* (PGT), yaitu uji genetik yang membutuhkan IVF (in vitro fertilization atau bayi tabung) dan biopsi terhadap embrio. PGT dapat digunakan untuk mengidentifikasi kelainan gen tunggal (PGT-M atau *Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorders*); PGT-SR untuk kelainan struktur kromosom (*Preimplantation Genetic Testing for Structural Rearrangements*) dan PGT-A (*Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy*) (Melo et al., 2023; Kutteh et al., 2024).

Yu et al. (2026) dalam penelitiannya melaporkan penggunaan PGT-A pada perempuan dengan riwayat RPL secara signifikan meningkatkan cumulative live birth rate (CLBR atau tingkat kelahiran hidup kumulatif) dan sekaligus mengurangi angka keguguran dini atau lanjut (Yu et al., 2026).

## KESIMPULAN

Dari data rekam medis pasien tahun 2014–2023 didapatkan 41 sampel (19 pasangan suami istri dan 3 perempuan) dengan RPL. Dari jumlah tersebut, ditemukan kelainan struktur kromosom: translokasi resiprokal dengan kariotipe 46,XY,t(6;13)(q27;q32) pada satu sampel dan heteromorfisme dengan kariotipe

46,XX,9q12h+ dan 46,XY,9q12h+ ditemukan pada dua perempuan dan satu laki-laki. Temuan kelainan kromosom pada kasus RPL menunjukkan pentingnya dilakukan pemeriksaan sitogenetika pada kasus keguguran berulang, diikuti dengan pemberian konseling genetik untuk menginformasikan opsi-opsi reproduksi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Angelova, L., Tsvetkova, M. & Levkova, M., 2021. Chromosomal Polymorphism in Bulgarian Patients with Reproductive Problems – One Genetic Centre Experience, *Journal of IMAB*, 27,4,4133-4138.
- Atik, R. B., Christiansen, O. B., Elson, J., Kolte, A. M., Lewis, S., Middeldorp, S., Nelen, W., Peramo, B., Quenby, S. & Vermeulen, N., 2018. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss, *Human Reproduction Open*, 2018,2,hoy004.
- Aynaci, S., Kocagil, S., Tosumoglu, E., Susam, E., Kilic, B., Erzurumluoglu, E., Cilingir, O., Aras, B. D., Tekin, B. & Artan, S., 2025. Chromosomal abnormalities in couples with recurrent pregnancy loss: a 16-year cross-sectional study of 4030 cases from Turkey, *Annals of Saudi Medicine*, 45,3,154-164.
- Eleje, G. U., Ugwu, E. O., Igbodike, E. P., Malachy, D. E., Nwankwo, E. U., Ugboaja, J. O., Ikechebelu, J. I. & Nwagha, U. I., 2023. Prevalence and associated factors of recurrent pregnancy loss in Nigeria according to different national and international criteria (ASRM/ESHRE vs. WHO/RCOG), *Frontiers in Reproductive Health*, 5,1049711,1-11.
- Gaboon, N. E. A., Mohamed, A. R., Elsayed, S. M., Zaki, O. K. & Elsayed, M. A., 2015. Structural chromosomal abnormalities in couples with recurrent abortion in Egypt, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 45,1,208-213.
- Ghazaey, S., Keify, F., Mirzaei, F. & Maleki, M., 2015. Chromosomal Analysis of Couples with Repeated Spontaneous Abortions in Northeastern Iran, *International Journal of Fertility and Sterility*, 9,1,47-54.
- Kocaaga, A., Kilic, H. & Gulec, S., 2022. The pattern of chromosomal abnormalities in recurrent miscarriages: a single center retrospective study, *Annals of Saudi Medicine*, 42,6,385-390.
- Kutteh, W. H., Papas, R. S., Maisenbacher, M. K. & Dahdouh, E. M., 2024. Role of Genetic Analysis of Products of Conception and PGT in Managing Early Pregnancy Loss, *Reproductive BioMedicine Online*, 49,1,103738.
- Melo, P., Dhillon-Smith, R., Islam, A. & Devall, A., 2023. Genetic causes of sporadic and recurrent miscarriage, *Fertility and Sterility*, 120,5,940-944.

- Morita, K., Ono, Y., Takeshita, T., Sugi, T., Fujii, T., Yamada, H., Nakatsuka, M., Fukui, A., & Saito, S., 2019. Risk Factors and Outcomes of Recurrent Pregnancy Loss in Japan, *The Journal of Obstetrics and Gynecology Research*, 45, 10, 1997-2006.
- Pal, A. K., Ambulkar, P. S., Waghmare, J. E., Wankhede, V., Shende, M. R., & Tarnekar, A. M., 2018. Chromosomal aberrations in couples with pregnancy loss: A retrospective study, *Journal of Human Reproductive Sciences*, 11,3,247-253.
- Regan, L., Rai, R., Saravelos, S. & Li, T. C., 2023. Recurrent Miscarriage, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynecology*, 130,12,e9-e39.
- Roepke, E. R., Matthiesen, L., Rylance, R. & Bjarne, O. L. E., 2017. Is the incidence of recurrent pregnancy loss increasing? A retrospective register-based study in Sweden, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 96,11,1365-1372.
- Saran, N., Kumar, B. & Kumar, A., 2017. Chromosomal Heteromorphisms and Karyotype Abnormalities in Humans, *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 6,5,2940-2953.
- Singh, A., Khatuja, R. & Verma, M., 2018. Background, Epidemiology, and Definition of Recurrent Pregnancy Loss, in *Recurrent Pregnancy Loss*. Springer, Singapore, hal.3-12.
- Sinha, M. B., Thakur, P. & Verma, R., 2025. Chromosomal Abnormalities in Recurrent Pregnancy Loss at a Tertiary Care Center, *Cureus*, 17,10,e93747.
- Soltani, N., Mirzaei, F. & Ayatollahi, H., 2021. Cytogenetic Studies of 608 Couples with Recurrent Spontaneous Abortions in Northeastern Iran, *Iranian Journal of Pathology*, 16,4,418-425.
- Veerabathiran, R., Srinivasan, K., Jayaprasad, P., Iyshwarya, B. K. & Husain, R. S. A., 2023. Association of MTHFR gene polymorphism in preeclampsia and recurrent pregnancy loss: A case-control study from South India, *Human Gene*, 37, 201199.
- Yu, L., Tang, Y., Kong, N., Liu, J., He, F., Zhang, N., & Mei, J., 2026. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy Improves Cumulative Live Birth Rate and Reduces Miscarriage in Recurrent Pregnancy Loss, *BioMed Research International*, 2026,8875136,1-8.